

« Best of » en infectiologie  
Actualité bibliographique - CMIT  
Samedi 9/10/2004

## ANTIBIOTHERAPIE

**Benoît Schlemmer**

Hôpital Saint-Louis et Université Paris-7

réf1

### Le retard à la mise en route d'un traitement efficace influence-t-il le devenir des patients?

Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Thomas P. Lodise,\* Peggy S. McKinnon, Linda Swiderski, and Michael J. Rybak

Clin Infect Dis 2003; 36: 1419-23

Table 1. Univariate analysis of outcomes of the phase I cohort analysis.

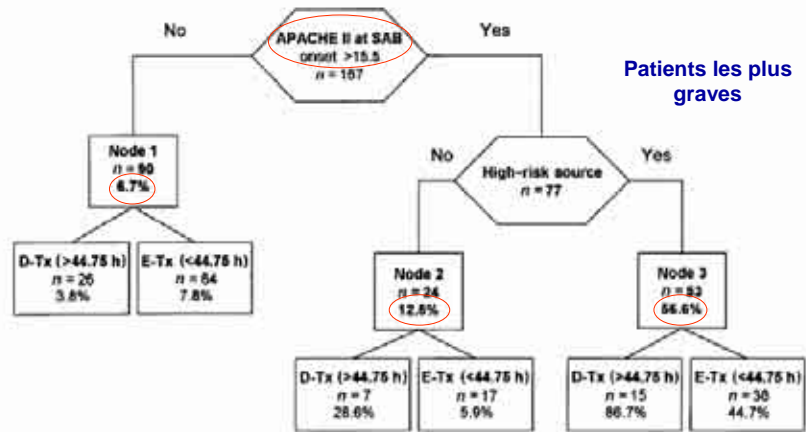
Outcome	Delayed treatment group (n = 48)	Early treatment group (n = 119)	P
Infection-related death, no. (%) of patients	16 (33.3)	23 (19.3)	.05
LOS-SAB, mean days <sup>a</sup>	17.6	14.9	.4

167 patients  
Breakpoint for DT = 44.75 h

#### Multivariate analysis :

Delayed treatment independently predictor of IRM (OR, 3.8; 95%CI, 1.3-11; p=0.01)  
And predictor of LOS

Delayed therapy for hospital-acquired *S. aureus* bacteremia  
Lodise, *CID*, 2003  
Predictors of infection-related mortality



D-Tx = delayed treatment group – E-Tx = early treatment group - (>or<44.75h)

Antibiothérapie précoce, c'est bien !  
« ADAPTEE », c'est mieux !

réf2

*Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: effect of discordant therapy on mortality*

Lujan M, ..., Rello J : *Crit Care Med*, 2004; 32:625-31

- Antibiothérapie empirique initiale (pts non inclus si délai>8h/admission)
- Par référence à activité *in vitro* (CMI-NCCLS) sur souches isolées ds 24 h
- 100 patients (54 > 65 ans) : 29 souches péni-I/R et 18 macrolide-R
 

	trt « discordant » (n=10)	trt « adapté » (n=90)
mortalité à J28 (excluant <24 pr. H)	5/10	13/90
- FDR indépendants de décès :
  - Traitement « discordant » (OR=27.3)
  - Atteinte multilobaire (OR=14.2)
  - BPCO (OR=9.1)
  - Hospitalisation préalable < 12 semaines (OR=7.9)
- Séjour SSR/SLD (OR=14.8) et immunodépression (OR=11.5) associés à un traitement « discordant », de même que pas de CTX/ceftriaxone (OR=10.4)

## Et les associations antibiotiques ? DANS LES PNEUMONIES

Addition of a Macrolide to a  $\beta$ -Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia

Martinez et al., *CID* 2003; 36:389-95

Table 4. Prognostic factors independently associated with in-hospital mortality by logistic regression analysis.

Prognostic factor	OR (95% CI)	P
Age $\geq$ 65 years	2.52 (1.12–5.67)	.025
Shock	18.3 (7.48–45)	<.0001
Receipt of empirical macrolide therapy	0.4 (0.17–0.92)	.03
Macrolide and penicillin resistance	3.1 (1.05–9.17)	.04

- Cohorte rétrospective 409 pts/10 ans
- 238 (58%) BL+M / 171 BL seule
- Pas de stratification / sévérité
- Autres facteurs non étudiés :
  - > Mortalité « non immédiate »
  - > Délai de mise en route du trt
  - > Co-pathogènes

## Et les associations antibiotiques ? DANS LES PNEUMONIES

**Combination Antibiotic Therapy Lowers Mortality among Severely Ill Patients with Pneumococcal Bacteremia**

Baddour LM, YU VL, Klugman KP et al.  
*Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170:440-44

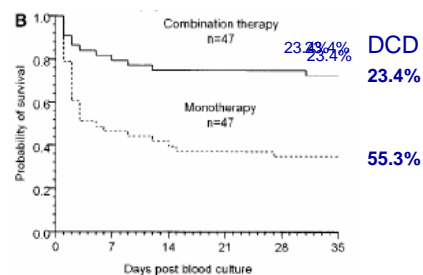
Etude prospective internationale 844 adultes avec bactériémie à pneumocoque  
Non randomisée  
592 patients évaluable - Analyse univariée et régression logistique

Mortalité à J 14 : population globale

monothérapie 11.5 %  
association 10.4 %  
NS

Chez les patients graves, les différences persistent :

- quelle que soit la S / R *in vitro* (NCCLS)
- après ajustement sur :
  - > recours à ventilation mécanique
  - > statut VIH



Patients graves (p = 0.0015)

réf5

## Et les associations antibiotiques ? DANS LES INFECTIONS A GRAM - SEPTICEMIES A GRAM -

Safdar N, Handelsman J, Maki DG  
*Lancet Infect Dis*, 2004; 4: 519-27

Méta-analyse de 17 / 471 études comparatives mono- vs bi-thérapie

- 2 essais prospectifs randomisés
- 5 cohortes prospectives
- 10 cohortes rétrospectives

Surtout B-lactamine +/- aminoside  
Critère = mortalité

OR global = 0.96 (IC 95% 0.70-1.32)

Septicémies à *P. aeruginosa* : 5 études

OR global = 0.50 (IC 95% 0.32-0.79, p= 0.007), en faveur des bithérapies

Discussion : case-mix ? modalités thérapeutiques ? Émergence de résistance ?

réf6

## Septicémies à *P. aeruginosa* Mortalité à J30 (99 pts)

Antibiothérapie initiale (probabiliste)

	HR	IC95%	p
Association adéquate	1		
Monothérapie adéquate	3,7	1,0-14,1	0,05
Tt inadéquat	5,0	1,2-20,4	0,02

Chamot et al., AAC 2003; 47: 2756-64

## Septicémies à *P. aeruginosa* Mortalité à J30 (99 pts)

Antibiothérapie définitive (sur antibiogramme)

	HR	IC95%	p
Association adéquate	1		
Monothérapie adéquate	0,70	0,30-1,7	0,42
Tt inadéquat	2,6	1,1-6,7	0,04

*Chamot et al. AAC 2003; 47: 2757*

réf7

## Quelles durées de traitement ?

Three Days of Intravenous Benzyl Penicillin  
Treatment of Meningococcal Disease in Adults

Red Ellis-Pegler,<sup>1</sup> Lesley Galley,<sup>1</sup> Sally Roberts,<sup>2</sup> Mark Thomas,<sup>1</sup> and Andrew Woodhouse<sup>1</sup>

*CID*, 2003; 37: 658-62

58 pts / 61, 12 MU pénicilline IV  
12 avec antibiotiques additionnels pour 24 pr. H  
3.0 +/- 0.5 jours de traitement  
5 décès (dont 3 avant 24e H)

Petite cohorte  
Dg confirmé n=44  
Pour quels patients ?  
• dg certain  
• évolution simple

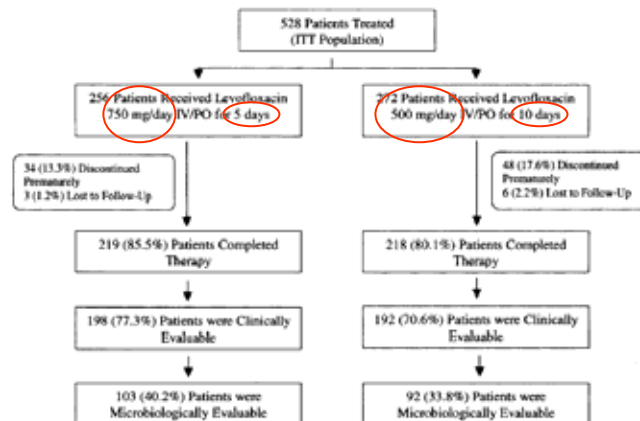
Short-Course Penicillin Therapy  
for Meningococcal Disease: Accumulating  
Evidence and Persistent Uncertainty

Vicent Oungkarell

*CID*, 2003; 37: 663-4

## Quelles durées de traitement ?

High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A New Treatment Paradigm  
 Dunbar LM et al. *CID*, 2003; 37: 752-60



Pas de différence en terme d'efficacité :

- clinique
- microbiologique

MAIS :

- 2 variables
- petits échantillons

*S. pneumoniae*

• n= 42

• dont 14 avec HC +

*79 M. pneumoniae*

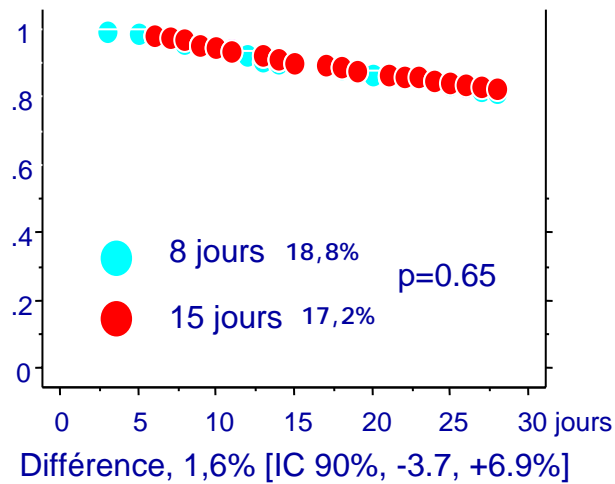
## Quelles durées de traitement ?

Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for VAP in adults  
 Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. For the *Pneuma* trial group. *JAMA*, 2003; 290: 2588-98

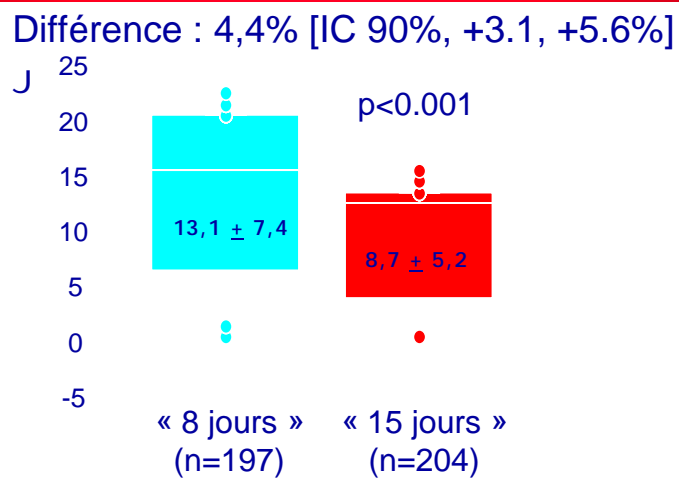
Etude prospective randomisée 8 vs 15 jours de traitement antibiotique  
 401 patients avec VAP : 8j (n=197) – 15j (n=204)  
 Critères de jugement : en ITT

- mortalité à J 28
- récurrence ou rechute microbiologiquement documentée
- nombre de jours "vivant" sans antibiotique(s)

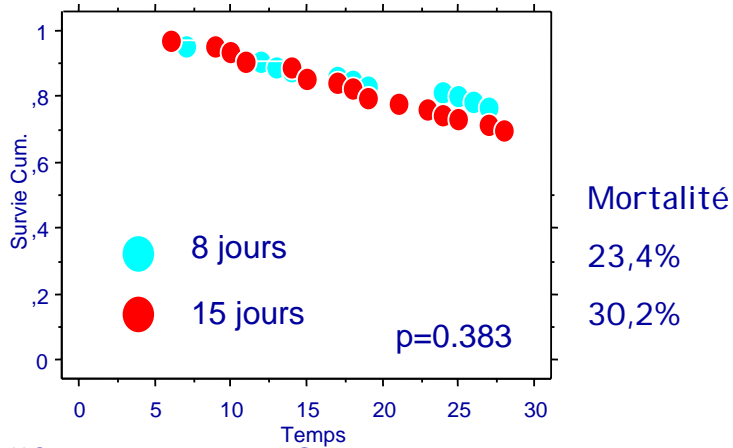
## Mortalité à J 28 en fonction de la durée de traitement



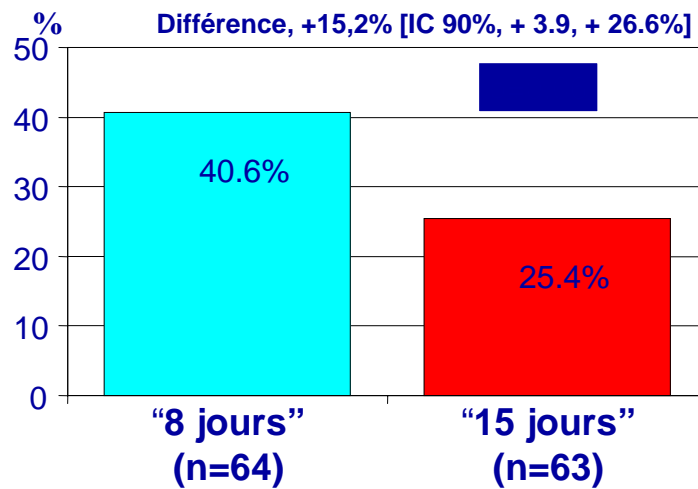
## Nombre de jours « vivant » sans antibiotique (jusqu'à J28)



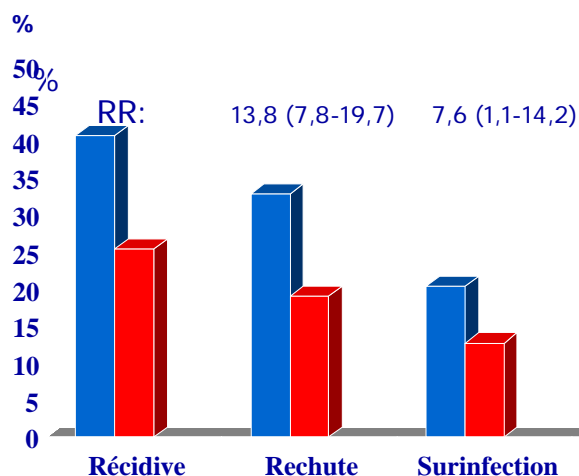
## Probabilité de survie à J 28 en fonction de la durée de traitement (BGN-NF)



## Taux de récurrence de l'infection pulmonaire (BGN-NF)



## BGN-NF



## LA FIN DE LA VANCOMYCINE ?

réf10

### Linezolid vs Vancomycin

*Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia*

Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. *Chest*, 2003; 124: 1789-97

- « Retrospective analysis of data from two prospective studies... »
- **Objective :** to assess the effect of baseline variables, including treatment, on outcome in patients with NP due to MRSA
- 1019 pts with suspected Gram + NP
  - 339 pts with documented *S. aureus* NP
  - including 160 with MRSA NP
- Linezolid 600 mg X 2 vs Vanco 1 g X 2/j (+ aztreonam)
- **Outcome :** survival - clinical cure rates D12 - D28 post therapy  
LR used for effect of trt and other baseline variables
- **Results MRSA :**
  - survival : 80 % (60/75) L vs 63.5 % (54/85) V, p=0.03  
after adjustment = OR for L 2.2, CI 95 1-4.8, p=0.05
  - clinical cure rates (excluding indeterminate or missing data) :  
59 % (36/61) L vs 35.5 % (22/62) V, p<0.01  
after adjustment = OR for L 3.3, CI 95 1.3-8.3, p=0.01

**"Conclusions : in this retrospective analysis, initial therapy with linezolid was associated with significantly better survival and clinical cure rates than was vancomycin in patients with nosocomial pneumonia due to MRSA"**

	Linezolid (n=75)	Vancomycin (n=85)
Age > 65	66.7%	72.9%
Treatment duration	11.3 d	10.7 d
Death	20.0%	36.5%
Bacteremia	10.7%	16.5%
VAP	65.3%	55.3%
Multilobar	57.3%	57.7%
Diabetes	17.3%	38.8%
Cardiac disease	24.0%	40.0%
Renal disease	13.3%	21.2%

No data on vancomycin levels during therapy

Réf11

### Vancomycin versus Placebo for Treating Persistent Fever in Patients with Neutropenic Cancer Receiving Piperacillin-Tazobactam Monotherapy

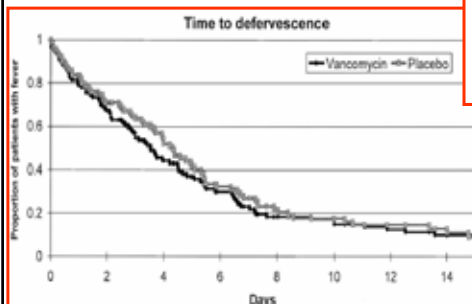
Cometta et al. for EORTC  
CID, 2003; 37: 382-389

Patients randomized at 48-60 H : 165/763

- 86 P-T + vanco
- 79 P-T + placebo

Table 2. Resolution of fever and time to defervescence in randomized neutropenic patients with cancer and persistent fever (intent-to-treat population).

Variable	Patients who received piperacillin-tazobactam therapy plus	
	Vancomycin therapy (n = 86)	Placebo (n = 79)
Fever resolved <sup>a</sup>	82 (95)	73 (92)
Fever resolved during receipt of protocol therapy <sup>b</sup>	42 (49)	36 (46)
Fever resolved after change of protocol therapy <sup>c</sup>	40 (47)	37 (47)
Fever did not resolve	4 (5)	6 (8)
Fever present <sup>d</sup>	38 (44)	41 (52)
Time to defervescence, median days (95% CI) <sup>e</sup>	3.5 (2.7-4.4)	4.3 (3.5-5.1)



**Epargne de la vancomycine  
Impact sur résistances ?**

## Consommation d'antibiotiques et résistances

réf12

Seppälä H et al. : The effects of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland  
*N Engl J Med*, 1997; 337: 441-6

Bergman M et al. : Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001  
*CID*, 2004; 38 : 1251-6

### Une des seules études reliant consommation des antibiotiques et résistance

- ensemble d'un pays, région par région
  - 18/22 laboratoires centraux de microbiologie (95 % de la population)
  - 50875 souches
  - données Agency of Medicines et Assurance Maladie, exprimées en DDD
- longitudinalement sur plusieurs années
- ensemble de la classe thérapeutique + azithromycine seule
- résistance année N rapportée à consommation année N-1 et moyenne de consommation des années N-1 et N-2

Relation régionale forte résistance-consommation année N-1 ( $p=.016$ ) et N-(1+2) ( $p=.003$ ) pour macrolides, mais pas pour azithromycine